兄弟 2 人因糖原累积症 XII 在新生儿期发病的病例分析

孙艳波，刘文奇，陈敏
滕州市妇幼保健院，山东滕州 277599

【摘 要】 糖原累积症(glycogen storage disease，GSD)是一组遗传性糖原代谢异常性疾病，肝脏和肌肉最易受累[1]。本文报道兄弟 2 人以新生儿重度窒息、肌无力、心肌损害、贫血、智力低下为主要临床表现，为出生后即发病的 GSD XII 纯合型。基因检测结果显示 2 患儿 ALDOA 基因存在核苷酸与氨基酸改变：c.619G>A，p.E207K，为纯合的，其父母为杂合的。本文通过对 GSD XII 型的临床特点、诊断及治疗进行总结，为出生后即出现重度窒息、肌无力、贫血及多脏器损害新生儿的病因探寻及治疗提供参考。

【关键词】 糖原累积症 XII，醛缩酶 A 缺乏症，新生儿，肌无力，贫血

Analysis of 2 brothers case onset due to glycogen storage disease type XII in the neonatal period

SUN Yanbo,LIU Wenqi，CHEN Min

(*Tengzhou City Maternal and child Health Care Hospital, Shandong Province 277599,China*)

Abstract Glycogenosis (glycogen storage disease, GSD) is a group of inherited disorders with abnormal glycogen metabolism, with the liver and muscle being the most susceptible to [1]. This article reported that the two brothers with severe asphyxia in newborn, amyasthenia, cardiac damage, anemia, feeblemindedness as the main clinical manifestations, for the GSD XII homozygous type after birth. Genetic test results showed that in the two brothers, nucleotide and amino acid changes existed in the ALDOA gene: c.619G>A, p.E207K, which was homozygous, and their parents were heterozygous. This paper summarizes the clinical characteristics, diagnosis and treatment of GSD XII type, and provides reference for the etiology and treatment of severe asphyxia, muscle weakness, anemia and multiple organ damage after birth.

Keywords glycogen storage disease XII;aldolase A deficiency; neonatus;amyasthenia;anemia

糖原累积症(GSD)是一组常染色体隐性遗传的糖代谢障碍性疾病，在糖原的合成或分解途径中发生先天性酶缺乏而引起代谢障碍，导致糖原在脏器组织上累积[2]。根据酶缺陷或转运体的不同可分为十几个类型。在累及肌肉的GSD中，以II型、III型、V型病例较多，

VII-XIII 型的临床表现与 V 型相似，国内罕有报道。GSD 的骨骼肌受累在临床上常表现为两组症状：一组是运动相关症状，表现为运动不耐受，运动相关的肌痛、肌痉挛、反复发作运动诱发的急性肌球蛋白尿/横纹肌溶解，常见于 V、VII-XIII 型 GSD；另一组是持续的进行性肌无力，常见于 II、III、IV 型 GSD。其中 GSD XII 型由于位于 OMIM 号：611881 上的果糖二磷酸醛缩酶 A（ALDOA ）基因发生突变，导致醛缩酶 A 的活性明显减低或缺失，影响糖原分解和 ATP 的产生，糖原在肌纤维内大量堆积，细胞膜的兴奋性和肌肉收缩或放松功能出现异常。国外报道中，Beutler、Hurst、Miwa、Kruder、Kishi 等人[3,4,5,6,7]相继报道了患 GSD XII 的患儿，主要临床表现为溶血性贫血、智力迟钝、肌肉无力，在发病年龄、受累组织及严重程度上有显著差异，但未检索到新生儿期发病的 GSD XII 病例。本文总结同胞兄弟患 GSD XII 的诊疗过程及随访结果，结合相关文献复习，旨在提高临床对 GSD XII 型这一罕见类型的认识，了解基因诊断的重要性，以期早发现、早诊断、早干预，预防或减少并发症发生，并指导遗传咨询。

1 临床资料

患儿 1，男，系 G2P1，32+4 周经阴娩出，生后窒息，给予吸痰、气囊正压通气、胸外按压、气管插管、肾上腺素应用后好转，出生体重 1.6kg，阿氏评分 3-5-6 分。生后 16 分钟，于 2018 年 5 月 19 日入院，入院时昏迷，无反应，瞳孔散大，全身皮肤青紫，前囟平软，颈软，无自主呼吸，心律齐，未闻及病理性杂音。腹软，肠鸣音减弱，四肢肌张力低，新生儿原始反射消失。连接心电监护，心率 57 次/

分 ， 血氧饱和度 39%，给予连接机械通气等对症治疗。2018 年 5 月 20 日辅助检查：血糖：6.3mmol/l；肝肾功+心肌酶谱：丙氨酸氨基转移酶 16.1U/L，天门冬氨酸氨基转移酶 125.9U/L，肌酸激酶 2763.6U/L，肌酸激酶 MB 型同工酶 906.5U/L，乳酸脱氢酶 814.7U/L，α-羟丁酸脱氢酶 559.2U/L，提示心肌损害。 血常规+C 反应蛋白：白细胞数目 9.28*10^9/L，中性粒细胞数目 5.45*10^9/L，淋巴细胞数目 2.69*10^9/L，红细胞数目 3.59*10^12/L，血红蛋白 122g/L，血小板数目 158*10^9/L，C 反应蛋白<1mg/L； 提示贫血。入院后给予气管插管、牛肺表面活性物质等呼吸支持，肠外营养，输血，营养心肌等对症治疗 10 天后，患儿肌张力明显好转，自主呼吸好转、有创改为无创呼吸机支持，5 月 31 日辅助检查：血糖：5.5mmol/l；血常规红细胞数目 3.34*10^12/L，血红蛋白 108g/L，6 月 6 日红细胞数目 2.90*10^12/L，血红蛋白 93g/L，6 月 28 日红细胞数目 2.73*10^12/L，血红蛋白 82g/L；肝肾功+心肌酶谱：丙氨酸氨基转移酶 18.1U/L，天门冬氨酸氨基转移酶 29.3U/L，肌酸激酶 291.5U/L，肌酸激酶 MB 型同工酶 120.9U/L，乳酸脱氢酶 573.9U/L，α-羟丁酸脱氢酶 568.1U/L；头颅、心脏、肝胆胰脾彩超未见明显异常。患儿 3 个月至 2 岁多次复查血常规，血红蛋白波动于 65-100g/L，提示长期中重度贫血。患儿现 5 岁，智力低下，血红蛋白 120-135g/l、基本正常，运动后易疲劳，未见明显肝脏心脏增大、未见电解质紊乱，生长发育稍落后于正常同龄儿。

患儿 2，男，系 G2P2，胎龄 38^{+1} 周剖宫产娩出，生后窒息，Apgar 评分 5-5-7 分，出生体重 3950g。患儿生后面色苍白，反应差，呼吸、心率微弱，肌张力低，予正压通气、胸外心脏按压，因“窒息复苏后 18 分钟”于 2023 年 4 月 1 日入我院新生儿科。入院后完善辅助检查：大生化：丙氨酸氨基转移酶 24.5U/L，天门冬氨酸氨基转移酶 87.0U/L，肌酸激酶 >1000.0U/L，肌酸激酶 MB 型同工酶 358.4U/L，乳酸脱氢酶 626.0U/L；血糖 4.8mmol/L；血常规+CRP(末梢血)：C 反应蛋白 7.00mg/L，白细胞数目 22.23*10^9/L，血小板数目 324*10^9/L，中性粒细胞数目 17.81*10^9/L，红细胞数目 4.70*10^12/L，血红蛋白 176g/L；心脏彩超及颅脑彩超未见明显异常。患儿机械通气下，刺激反应差，四肢肌张力减弱持续至 4 月 18 日。4 月 19 日患儿反应较前好转，头部有自主活动，刺激时肌肉活动较前增加，拔除气管插管。复查辅助检查：4 月 3 日大生化：丙氨酸氨基转移酶 285.3U/L，天门冬氨酸氨基转移酶>800.0U/L，肌酸激酶>1000.0U/L，肌酸激酶 MB 型同工酶>600.0U/L，乳酸脱氢酶>1000.0U/L。心脏彩超、肝胆胰脾彩超未见明显异常。4 月 13 日血常规+CRP(末梢血)：血红蛋白 92g/L；4 月 20 日血红蛋白 93g/L；4 月 26 日血红蛋白 85g/L。入院后，给予患儿气管插管呼吸支持，肠外营养，磷酸肌酸营养心肌，复方甘草酸苷保肝及三磷酸腺苷二钠、维生素 B6、辅酶 Q10、维生素 E 抗氧化、稳定细胞膜、供能等对症治疗，于 4 月 26 日（生后 26 天）生命体征平稳，出院。

于 2023 年 4 月 20 日对 2 患儿及父母进行全外显子基因检测分析，

分析结果见图 1：

基因	序号	染色体位置	核苷酸与氨基酸改变	转录本	RS号	人群频率	ACMG变异分类	先证者	父亲(正常)	母亲(正常)	哥哥(患病)
ALDOA	1	Chr16:30069384	c.619G>A p.E207K	NM_001127617.2	rs121909534	未收录	可能致病	纯合	杂合	杂合	纯合

关联疾病	OMIM号	遗传方式	临床特征
糖原贮积症XII型	611881	AR	是一种与遗传性溶血性贫血相关的常染色体隐性遗传的代谢病，由醛缩酶A缺乏引起，主要临床特征为溶血性贫血、伴或不伴肌病或智力缺陷、身材矮小、黄疸、胆囊炎、脾肿大、肌无力。肌病严重时会发生横纹肌溶解。多数患者在婴儿和儿童期被确诊。该病导致糖原贮积在肝脏、肌肉等组织中。糖原累积症有多种亚型，不同的亚型对应不同的临床表现。

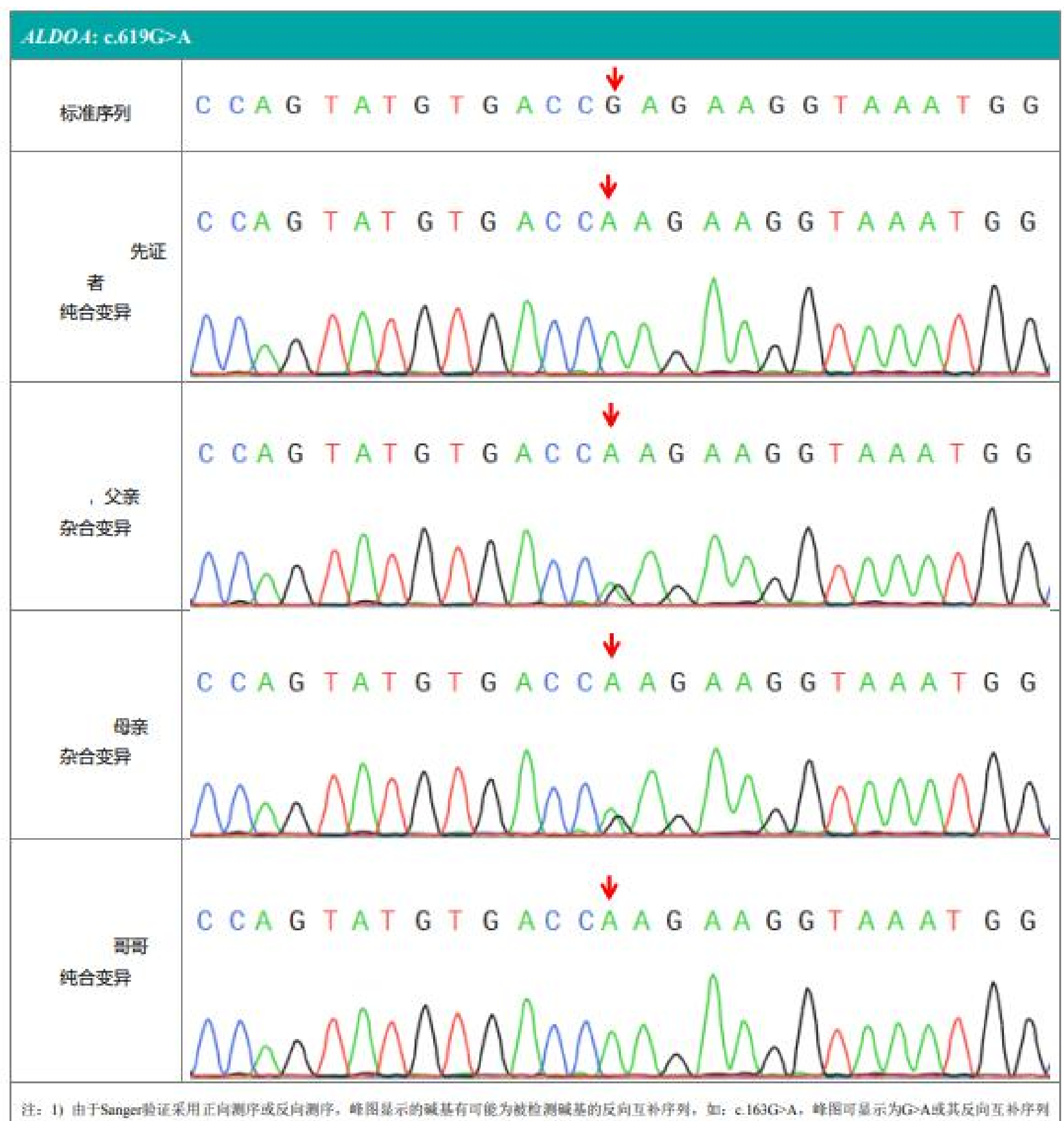


图 1 2 患儿及患儿父母的全外显子基因检测结果

2 讨论

现存多种葡萄糖和糖原的遗传性代谢病，是由几乎所有参与糖原合成、分解(糖原累积症)或调节的蛋白质的基因突变导致。这类导致糖原贮存异常的疾病被称为糖原累积症(glycogen storage disease, GSD)。糖原含量最丰富的是肝脏和肌肉，它有以下作用：1、肝糖原的主要作用是维持葡萄糖稳态。肝脏储存葡萄糖是为了将葡萄糖释放到在空腹状态下无法合成大量葡萄糖的组织中。2、肌糖原是高强度肌肉活动的能量来源。糖原分解为三磷腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的生成提供底物。肝脏和骨骼肌是葡萄糖和糖原代谢病最常累及的部位。肝脏和肌肉中有缺陷的酶的生理重要性决定了该疾病的临床表现。肝脏受累的糖原代谢病的主要表现为低血糖和肝肿大，而肌肉受累的糖原代谢病的主要表现是肌肉痛性痉挛、运动不耐受和易疲劳、进行性肌无力和不同程度的心脏受累(心肌病和传导障碍)。GSD 也有可能同时存在肝脏和肌肉的表现，并合并有神经系统受累和溶血这些不太常见的并发症。其中 **GSD** XII 型（醛缩酶 A 缺乏症），根据熊倩倩等的相关报道[8]，临床表现为幼年起病，1 岁内出现的黄疸、非球形细胞溶血性贫血、近端肌无力、还可出现与热相关发作性的肌痛、从幼年开始的横纹肌溶解、溶血等，甚至有患者出现智能障碍、先天性关节弯曲、垂体异位等。根据本文中兄弟 2 人生后即出现重度窒息、肌无力、心肌酶谱异常升高、贫血、智力低下，肝功能轻度异常、肝胆胰脾肾彩超未提示明显异常，可以佐证 GSD XII

型主要累及骨骼肌、心肌、神经系统和溶血，对肝脏的累及较小。肌肉受累的 GSD V 型存在再振作现象(second wind phenomenon)，又称继减现象，表现为患者在开始运动的 10～15 min 内出现运动肌肉渐进性疲劳感、无力、肌痛、肌强直，伴心慌，但在经过短暂停顿或减慢运动后，症状突然消失，且运动能力和耐力明显改善。本报道中的哥哥剧烈运动后有进行性疲劳，稍休息后可恢复运动能力，提示 GSD XII 型也可能存在“再振作现象”。因此，当患儿出现出生后即有重度窒息、肌无力、贫血和心肌损害这些临床表现时，及幼儿期表现出长期贫血、再振作现象时，应当考虑 GSD。

GSD 的确诊和分类依赖于基因检测，当疑诊 GSD 时，基因检测是首选手段，肌肉活检、酶活性测定和肌电图等可以协助鉴别诊断。本病例 2 患儿除前述典型的临床表现外，基因检测上明确了 ALDOA 基因突变，因此该病例兄弟 2 人可明确诊断为 GSD XII。从本报道可看出 GSD XII 患者的临床表现与 GSD V 型、GSD VII 型十分相似，鉴别主要依据相关酶活性测定和基因检测。

GSD XII 尚无特定的治疗方法，目前该疾病的主要治疗方案是对症支持治疗并避免剧烈运动，因此早期诊断对促进生活方式的改变很重要。参考蒋琬姿[9]等人报道，GSD XII 的治疗上建议患儿运动前摄入葡萄糖可提高运动耐力、并可预防横纹肌溶解，定期有氧运动、提高运动耐力，适量补充维生素 B6（60-90mg/天）、降低肌肉疲劳，等。目前，对 GSD XII 型尚无针对基因和酶

替代治疗方法。本病例的兄弟 2 人生后对症给予机械通气呼吸支持、肠外营养支持、输血等对症治疗后，均成活，生长发育、智力略迟于正常同龄儿。

综上所述，本文报道了 2 兄弟因 ALDOA 基因突变导致 GSD XII 以及新生儿期发病。对于 GSD XII 等罕见分型，临床表现缺乏特异性，很多症状难以与其他疾病鉴别，基因检查能明确诊断，并分析 2 兄弟新生儿期发病的临床症状。本研究丰富了 GSD XII 的病例报道，有助于提高临床医生对糖原累积症的临床早期预判和治疗方向的探讨。

【参考文献】

[1]中国糖原累积性肌病诊治指南.中华神经科杂志,2016,49(1).

[2]湛倩.糖原累积症 VI 型 2 例报告并文献复习.广西医科大学硕士学位论文,2021.

[3]Beutler, E., Scott, S., Bishop, A., Margolis, N., Matsumoto, F., Kuhl, W. Red cell aldolase deficiency and hemolytic anemia: a new syndrome. Trans. Assoc. Am. Phys. 86: 154-166, 1973.

[4]Hurst, J. A., Baraitser, M., Winter, R. M. A syndrome of mental retardation, short stature, hemolytic anemia, delayed puberty, and abnormal facial appearance: similarities to a report of aldolase A deficiency. Am. J. Med. Genet. 28: 965-970, 1987.

[5]Kishi, H., Mukai, T., Hirono, A., Fujii, H., Miwa, S., Hori, K. Human aldolase A deficiency associated with a hemolytic anemia: thermolabile aldolase due to a single base mutation. Proc. Nat. Acad. Sci. 84: 8623-8627, 1987.

[6]Kreuder, J., Borkhardt, A., Repp, R., Pekrun, A., Gottsche, B., Gottschalk, U., Reichmann, H., Schachenmayr, W., Schlegel, K., Lampert, F. Brief report: inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. New Eng. J. Med. 334: 1100-1104, 1996.
[7]Miwa, S., Fujii, H., Tani, K., Takahashi, K., Takegawa, S., Fujinami, N., Sakurai, M., Kubo, M., Tanimoto, Y., Kato, T., Matsumoto, N. Two cases of red cell aldolase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia in a Japanese family. Am. J. Hemat. 11: 425-437, 1981.
[8]熊倩倩,漆学良.糖原累积症的诊疗进展.中风与神经疾病杂志, 2017,34(10):968-972.
[9]蒋琬姿,徐昳文,王依文,等.一例 PYGM 基因复合杂合突变导致糖原累积症 V 型的诊断和基因检测分析.遗传,2022,44(11),1063-1071.